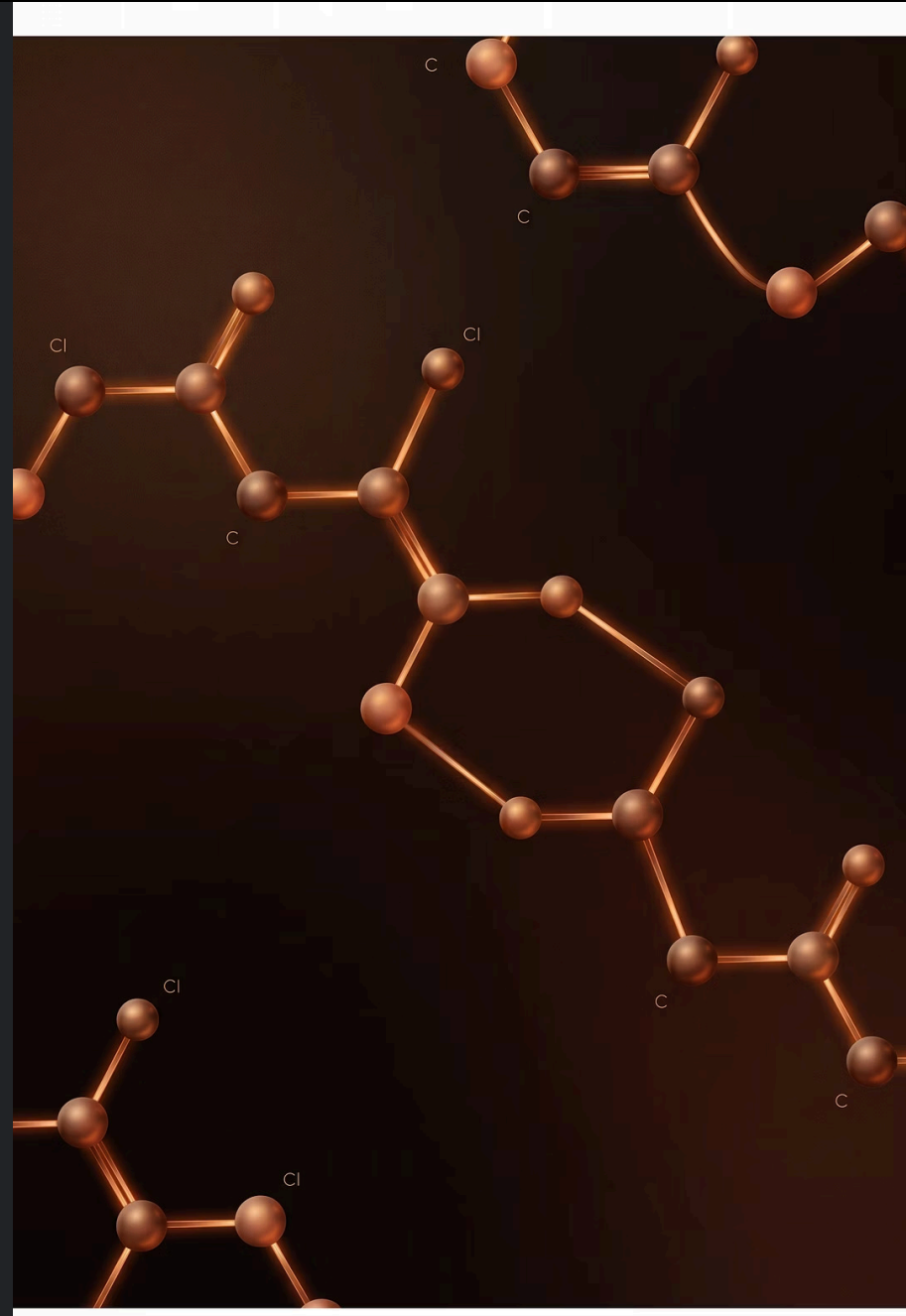
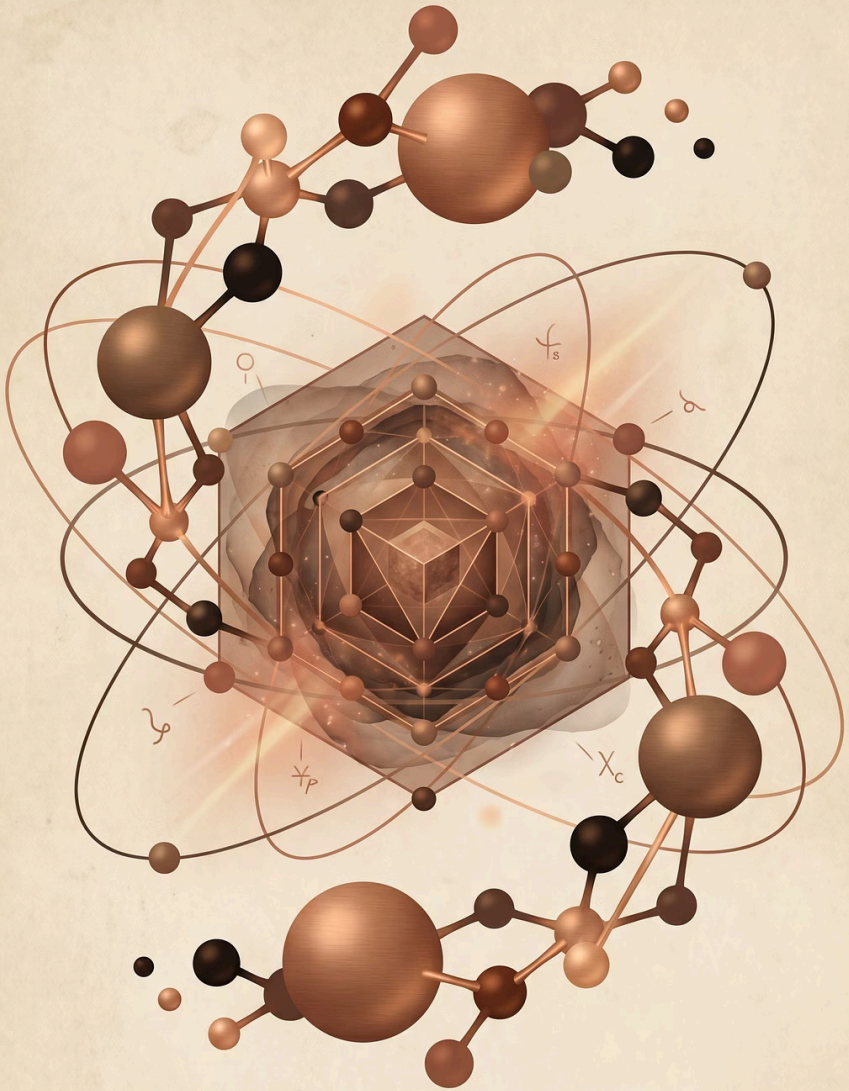
Karboksilik Asitler ve Nitriller

Moleküler Mimarideki Kimyasal Derinlik ve Biyolojik Hikmet

DERS SUNUMU | TERADİGMA



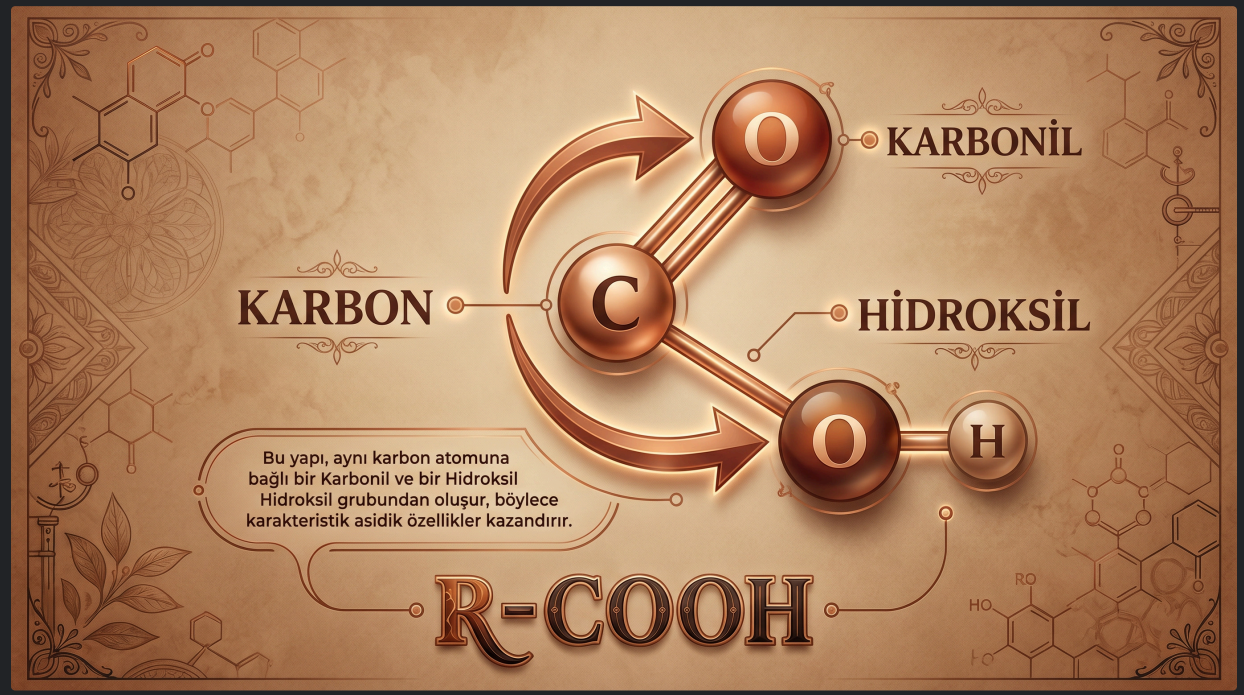


Cosmic Chemistry Assembly

Maddenin Alfabesi

- Karbon, hidrojen, oksijen ve azot — özlerinde ne akıl ne irade barındıran bu yapı taşları, kimya yasaları çerçevesinde bir araya geldiklerinde cansız maddeye hayatın kapılarını aralayan özellikler kazanır
- Bu derste iki temel fonksiyonel grup ele alınacak: **karboksilik asitler** ve **nitriller**
- Bir sirkenin keskin kokusundan metabolik döngülere, akıllı ilaçlardan sentetik malzemelere kadar uzanan bu moleküller, rastgele birleşmiş atom yığınları değildir

> "Her bir bağ açısı, her bir elektronik etkileşim; varlığın arkasındaki İlim ve Kudret sahibinin takdir ettiği yasaların birer tecellisidir."



Karboksil Grubu: İki Grubun Birlikteliği

- Karboksilik asitler (R-COOH), karbonil (C=O) ve hidroksil (-OH) grubunun **aynı karbon atomunda** birleşmesiyle oluşur
- Bu yapı, ne salt alkol ne de salt keton gibi davranır; iki grubun elektronik etkileşiminden **tamamen yeni** bir özellik doğar: asitlik
- Bu tür beklenmedik, beliren yeni özelliğe bilimde "emergent" (beliren) özellik denir

R-COOH = Karbonil (C=O) + Hidroksil (-OH) → Yeni Özellik: Asitlik

sp² Hibritleşmesi ve Düzlemsel Geometri

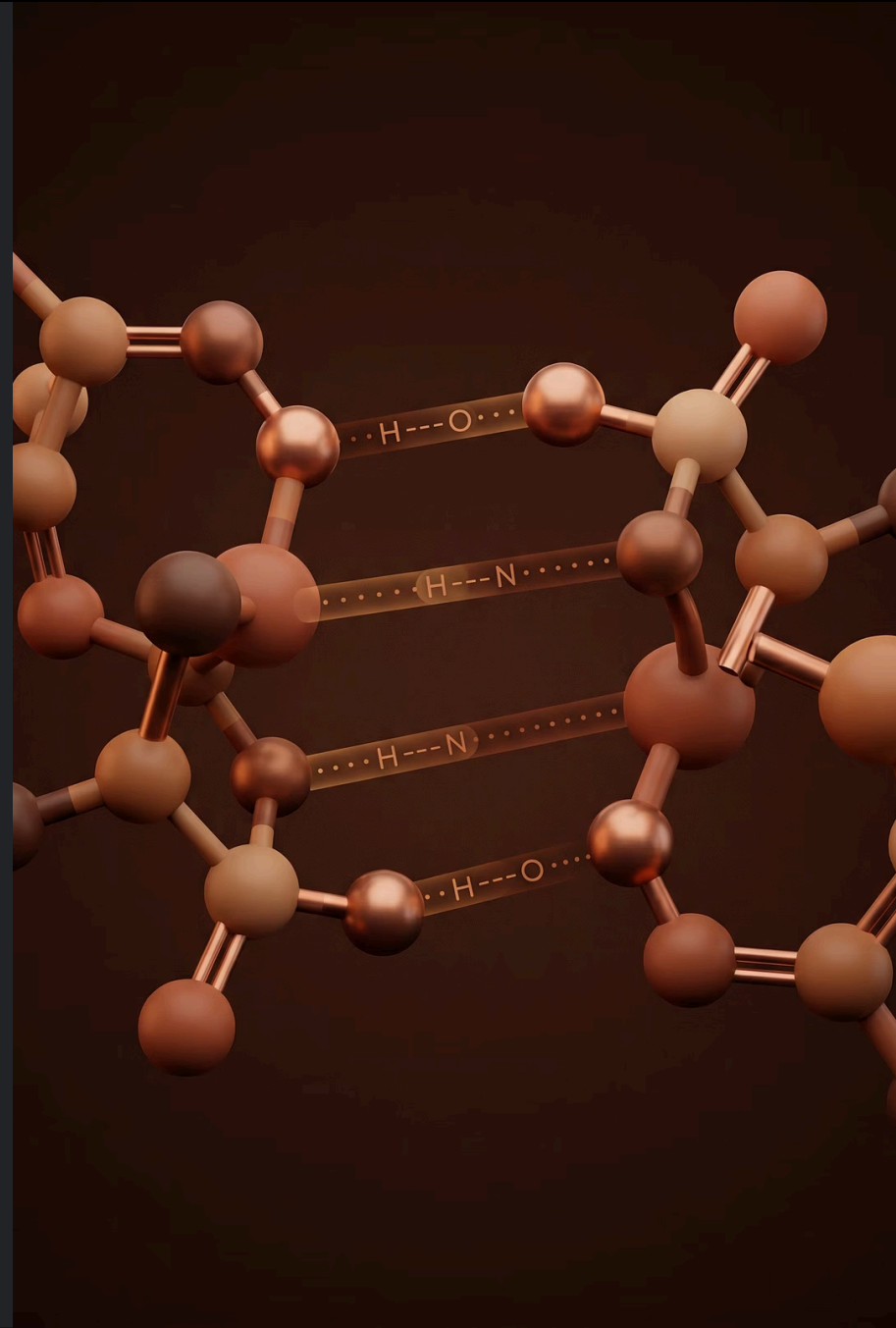
- Karboksil grubundaki karbon sp² hibritleşmesi yaparak **düzlemsel** bir geometri oluşturur
- Karbonil oksijeni ile karbon arasındaki çift bağ yaklaşık **1.20 Å**, hidroksil oksijeni ile karbon arasındaki tek bağ yaklaşık **1.34 Å** uzunluğundadır
- Hidroksil oksijeninin ortaklanmamış elektron çiftleri ile karbonil π-elektron sistemi etkileşerek bu düzlemselliği zorunlu kılar

> Peki atomlar neden bu kadar belirli bir konumda dizilir? Bu geometrik zorunluluk, biyokimyasal anahtar-kilit uyumunu mümkün kılan temel şarttır.

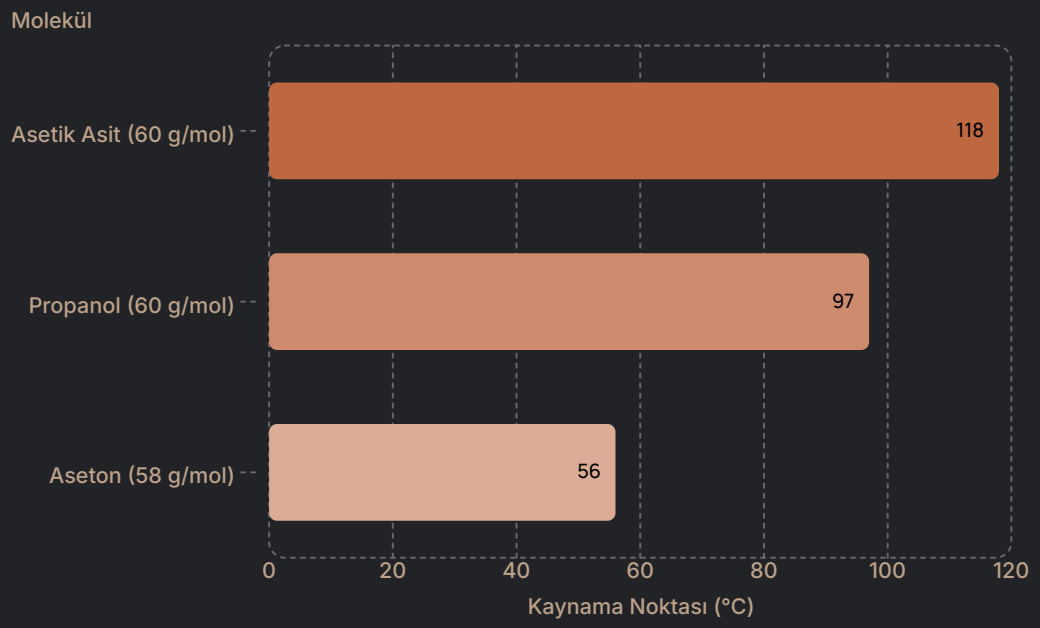
Dimerleşme: Karboksilik Asitlerin Birbirini Tutması

- Bir karboksilik asit molekülü, hem hidrojen bağı **donörü** (-OH grubu) hem de hidrojen bağı **akseptörü** (C=O grubu) olarak işlev görür
- Bu ikili kapasite sayesinde iki asit molekülü "kafa kafaya" gelerek kenetlenir; sekiz üyeli halkalı bir **dimer** yapısı oluşur

Dimerleşmenin bağ enerjisi yaklaşık **14-16 kcal/mol**'dür; formik ve asetik asit gibi küçük moleküller gaz fazında bile dimer halinde bulunur



Dimerleşme Kaynama Noktasını Nasıl Etkiler?



Benzer molekül ağırlıklarına rağmen asetik asidin kaynama noktası en yüksektir; çünkü dimerleşme "sanal" olarak molekül ağırlığını ikiye katlar ve bu güçlü bağları kırmak ekstra enerji gerektirir.

Asetik Asit

60 g/mol → 118 °C

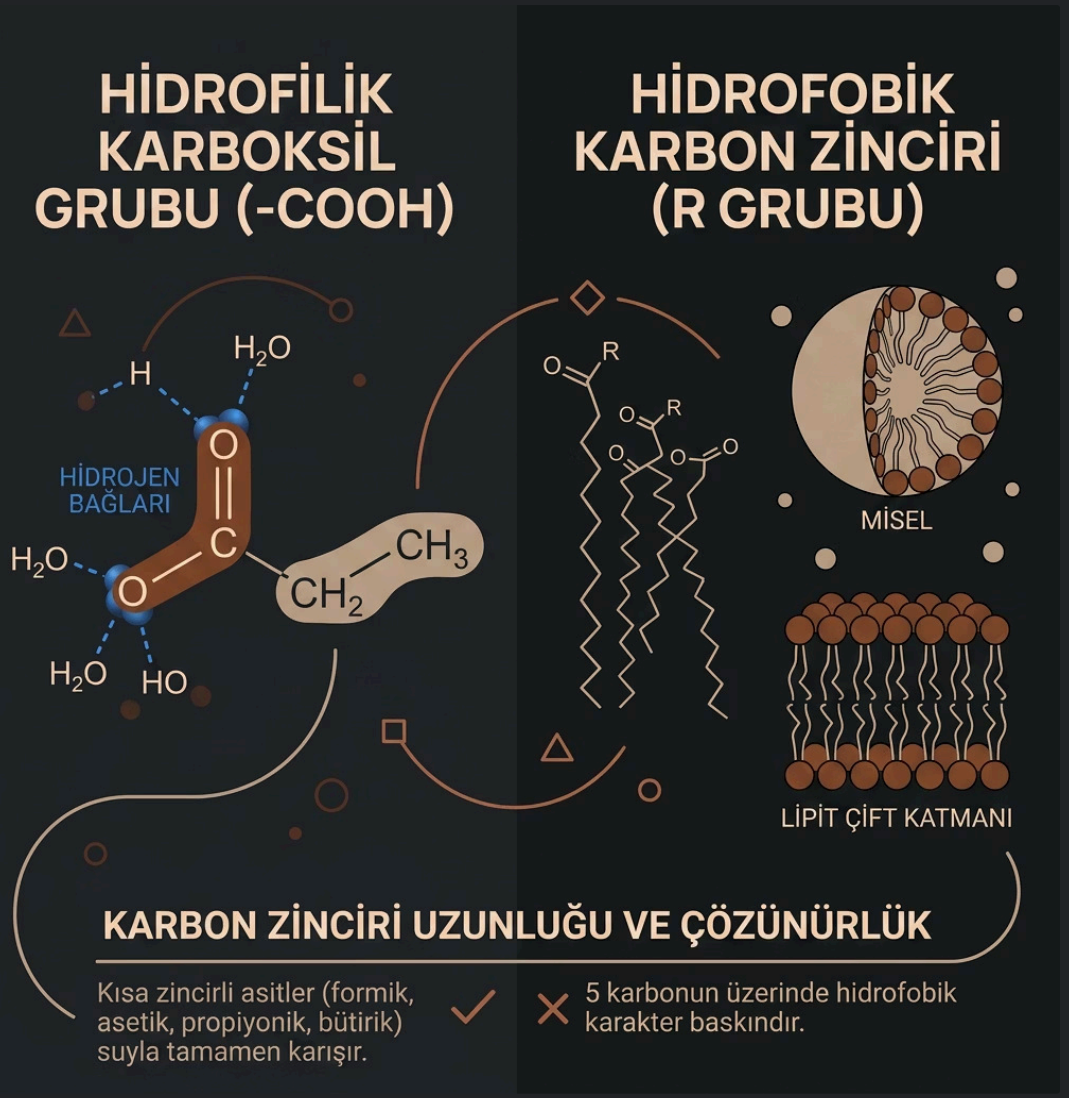
Propanol

60 g/mol → 97 °C

Aseton

58 g/mol → 56 °C

Çözünürlük ve Amfipatik Karakter



- Karboksil grubu (-COOH) **hidrofilik**; karbon zinciri (R grubu) **hidrofobiktir**
- Kısa zincirli asitler (formik, asetik, propiyonik, bütirik) su ile her oranda karışır
- 5 karbondan sonra hidrofobik karakter baskın gelir; çözünürlük hızla düşer

Uzun zincirli yağ asitleri suda çözünmeyerek miseller ve çift katmanlı zarlar oluşturur. Hücrenin dış ortamdan ayrılarak kendi yaşam alanını oluşturması, maddenin kimyasına kodlanmış termodinamik bir zorunluluktur.

Karboksilik Asitlerin İyonlaşması

Bir karboksilik asidin sulu çözeltideki iyonlaşması şu denge ile ifade edilir:

$$R\text{-}COOH + H_2O \rightleftharpoons R\text{-}COO^- + H_3O^+$$

Karboksilik Asitler

pKa **4–5** aralığında

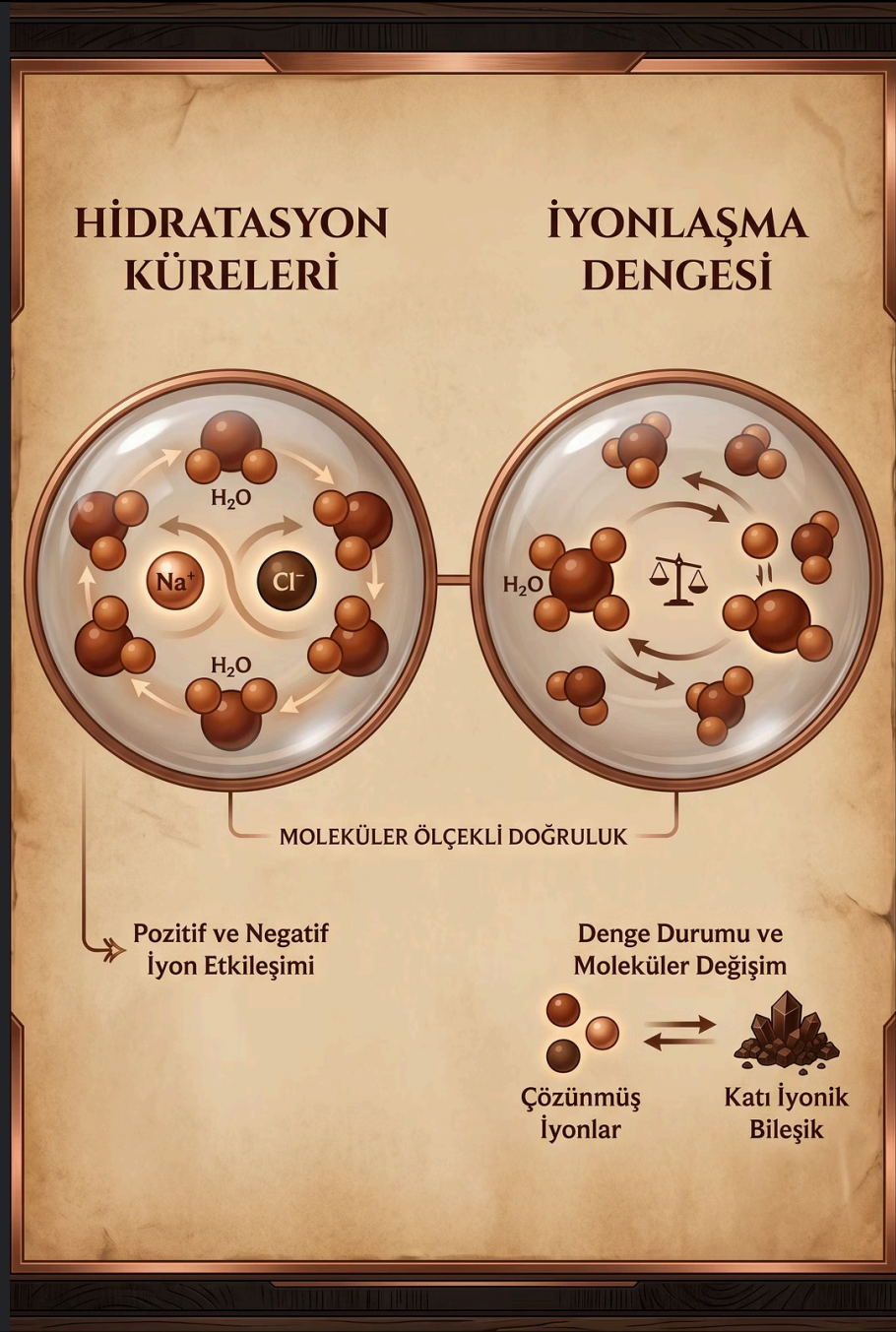
Alkoller

pKa **~16**

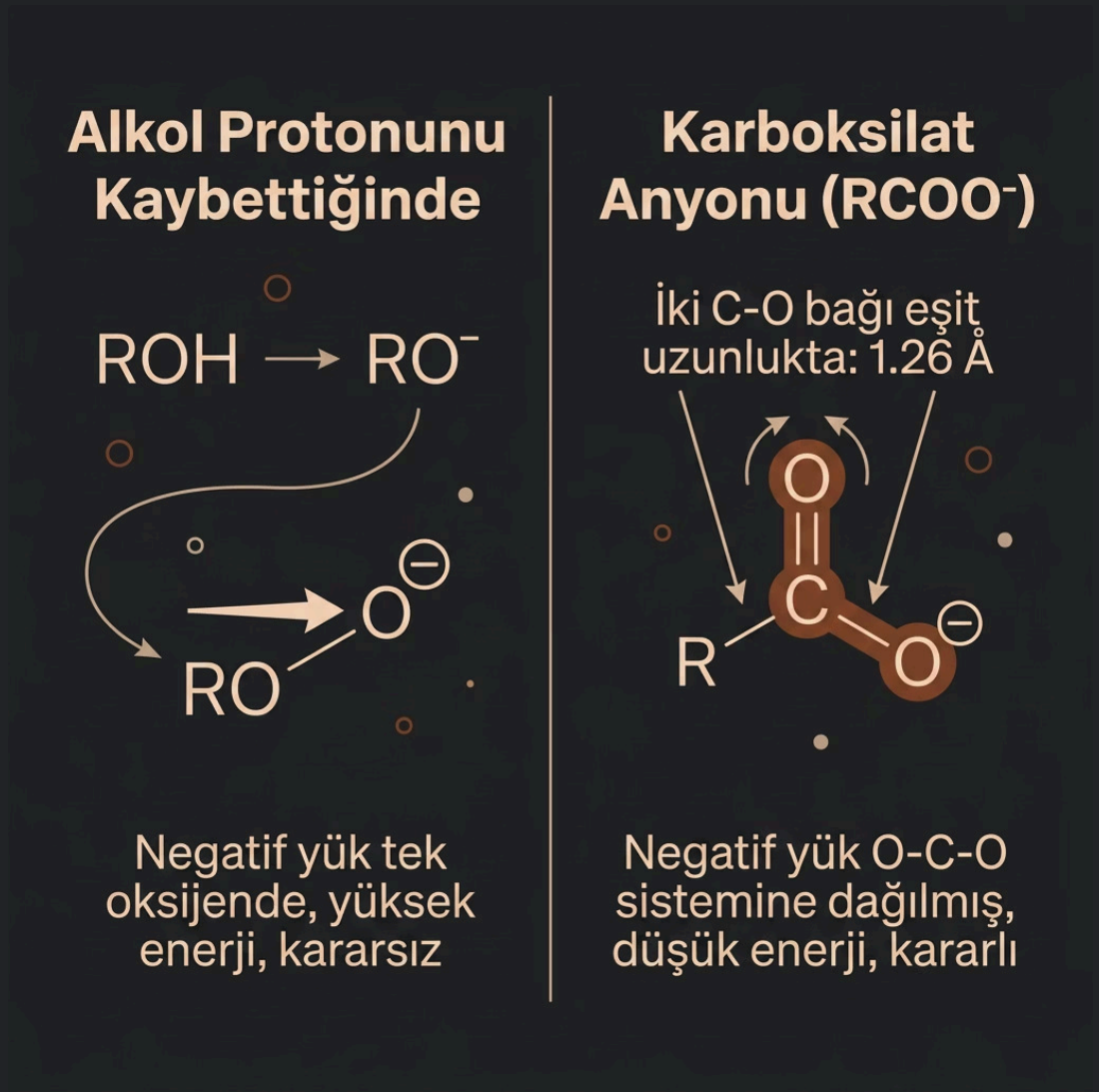
Asitlik Farkı

~10^{11} kat (100 milyar kat)

Aynı atomlara (C, H, O) sahip olmalarına karşın aralarında yaklaşık **100 milyar kat** (10^{11}) asitlik farkı vardır. Bu devasa fark nereden kaynaklanır?

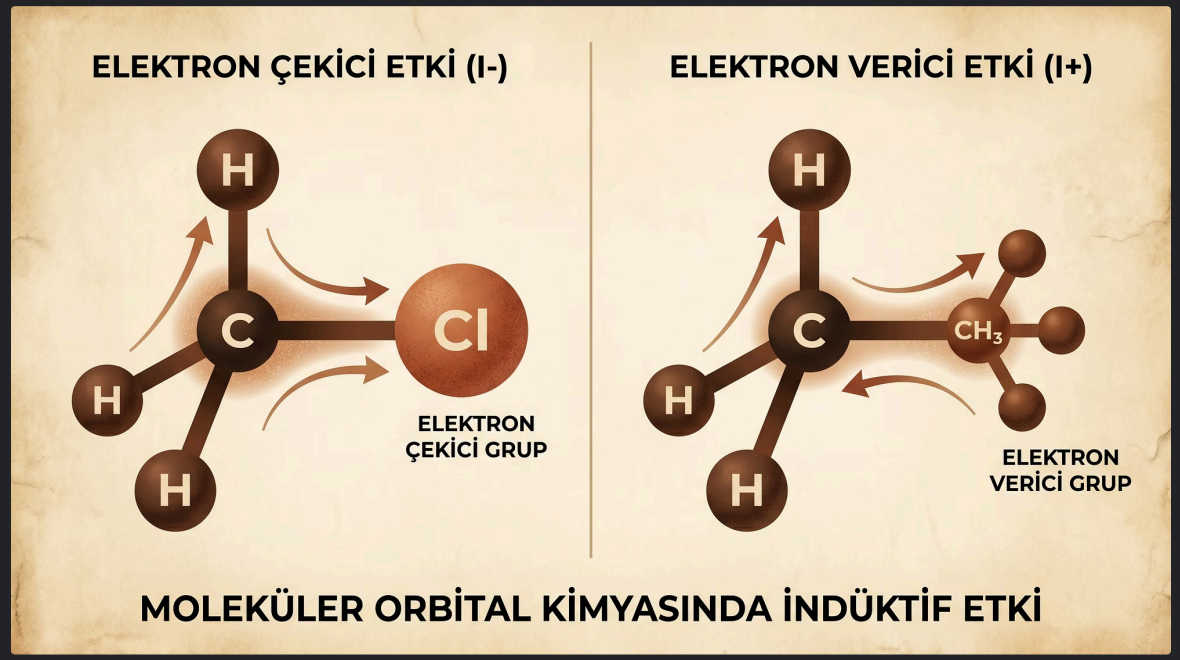


Rezonans: Yükün Paylaşılması



- Bir alkol protonunu kaybettiğinde negatif yük **tek bir oksijen atomu** üzerinde hapsolur; bu yüksek enerjili ve kararsız bir durumdur
- Karboksilik asitte ise karboksilat anyonu ($RCOO^-$) oluştuğunda yük, **O-C-O** sistemi üzerine eşit olarak dağılır (delokalize olur)
- X-ışını kristalografisi verileri, karboksilat anyonundaki iki C-O bağının tamamen eşit uzunlukta (~1.26 Å) olduğunu kanıtlar; her iki bağ da "bir buçuk" bağ karakterindedir

Yükün dağılması anyonun enerjisini düşürür, onu kararlı kılar ve asidin protonunu vermesini sağlayan ana itici güç bu kararlılıktır.

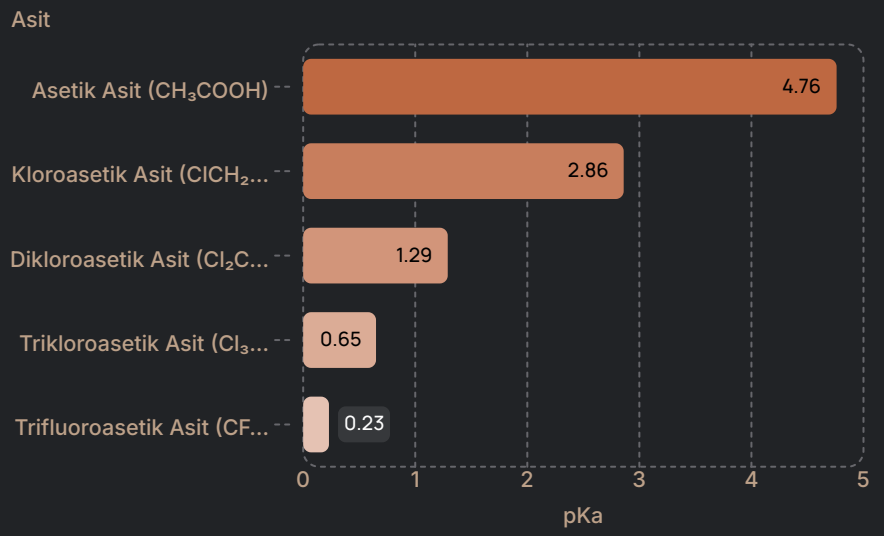


İndüktif Etki: Bağlar Üzerinden Elektron Çekimi

- Karbonil grubundaki oksijen, yüksek elektronegatifliği sayesinde sigma bağları üzerinden elektron yoğunluğunu kendine çeker
- Bu çekim, O-H bağının elektronlarını zayıflatarak protonun kopmasını kolaylaştırır
- Elektronegatif bir atom (Cl, F) moleküle eklendiğinde bu çekim güçlenir ve asitlik artar

Elektronegatiflik sırası: F > O > Cl > N > C → Daha elektronegatif atom = Daha güçlü indüktif etki = Daha yüksek asitlik

Halojenler Asitliği Nasıl Ayarlar?



> Tek bir atom değişikliği asitliği bu ölçüde değiştirebiliyorsa, bu hassas ayar mekanizması kimin eseridir?

Referans

CH_3COOH: pKa 4.76

1 Klor

~80 kat daha güçlü

2 Klor

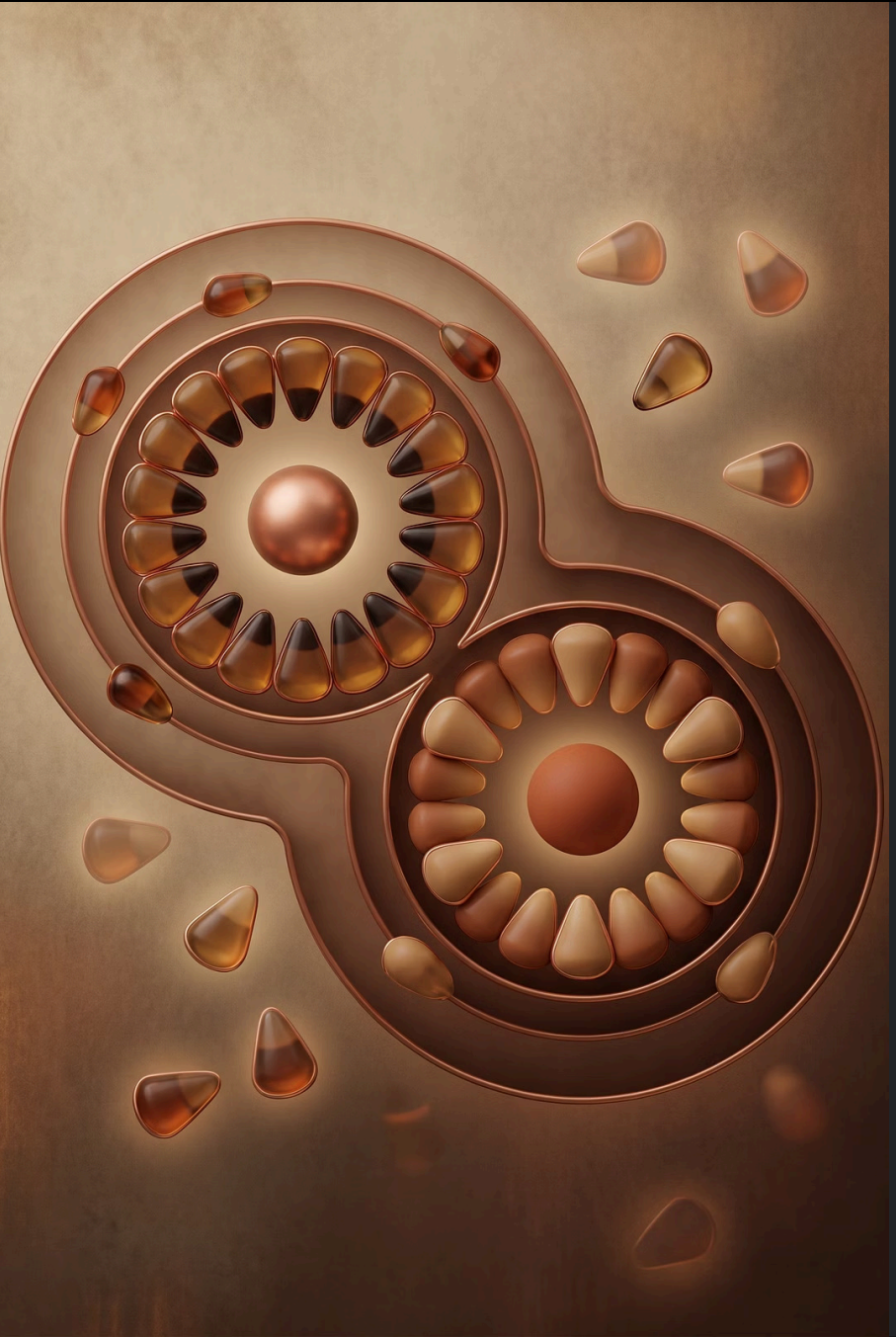
~3.000 kat daha güçlü

3 Klor

~13.000 kat daha güçlü

3 Flor

~34.000 kat daha güçlü



Termodinamik: Suyun Rolü

1

Gaz Fazı

İyonlaşma son derece zordur; zıt yüklü iyonları birbirinden ayırmak büyük enerji gerektirir

2

Su Ortamı

Su molekülleri iyonların etrafını sararak **hidrasyon kabukları** oluşturur; açığa çıkan solvasyon enerjisi iyonlaşmayı mümkün kılar

3

Entropi Dengesi

İyonların etrafında düzenli dizilen su molekülleri serbestliklerini kaybeder; entropi azalır

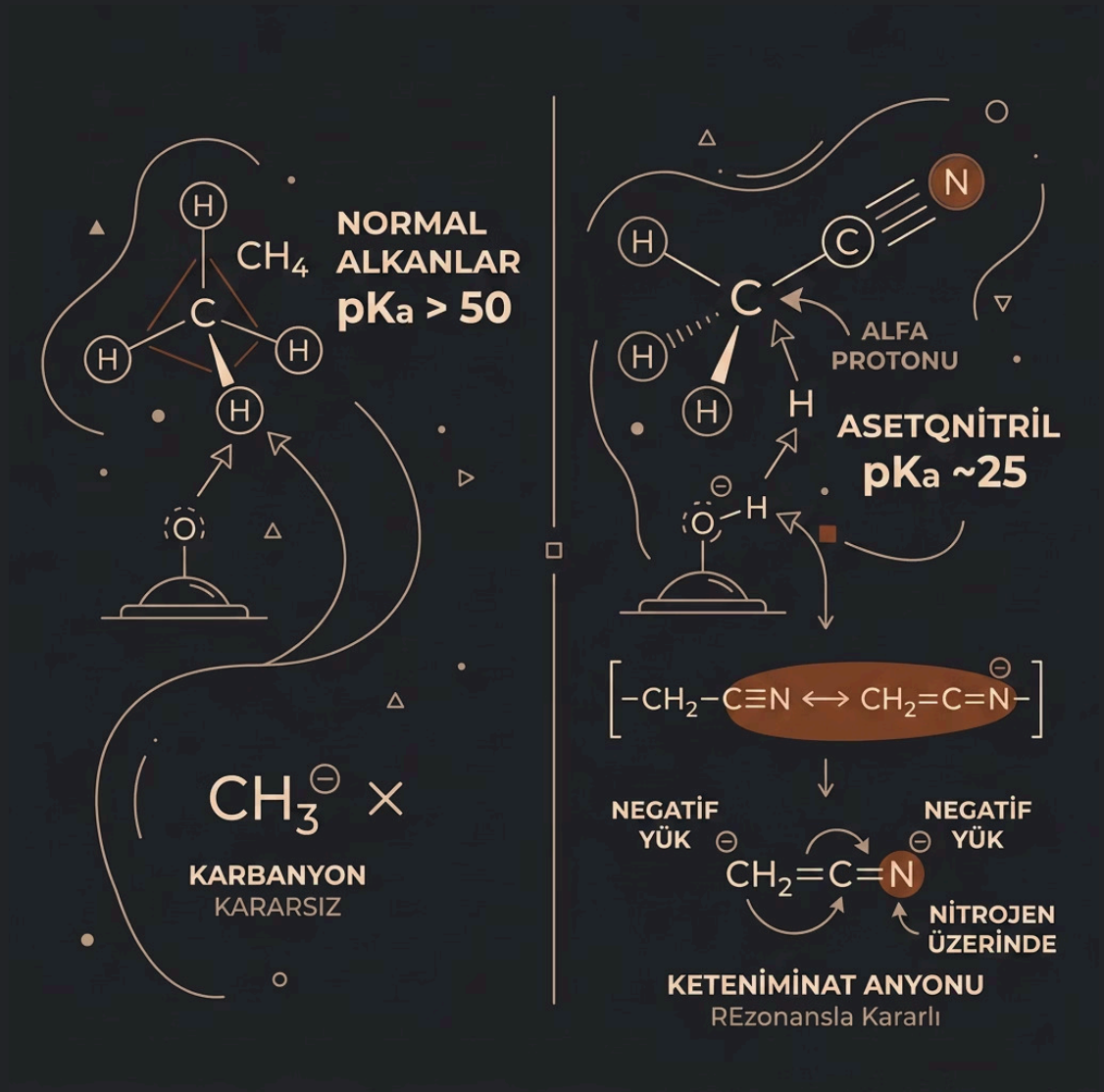
Bir asidin asit olabilmesi için suya muhtaç olması, hiçbir varlığın izole biçimde fonksiyonunu icra edemeyeceğini; karboksilik asit ve suyun birbirini tamamlayacak özelliklerle donatıldığını gösterir.

Nitriller: Yapı ve Geometri

- Nitriller (R-CN), karbonla **üçlü bağla** bağlanmış bir azot atomu içerir
- Nitril grubundaki karbon ve azot **sp hibritleşmesi** yapar; bu moleküle doğrusal (lineer) geometri kazandırır (bağ açısı 180°)
- sp orbitalleri çekirdeğe daha yakındır (%50 s karakteri); bu durum nitril karbonunun elektronları çok güçlü çekmesine neden olur
- Azotun ortaklanmamış elektron çifti zayıf bir bazlık gösterir; ancak üçlü bağın kısalığı ve azotun elektronegatifliği bu bazlığı oldukça düşük tutar

Bağ açısı: 180° — Tam doğrusal geometri

Nitrillerde Alfa-Proton Asitliği

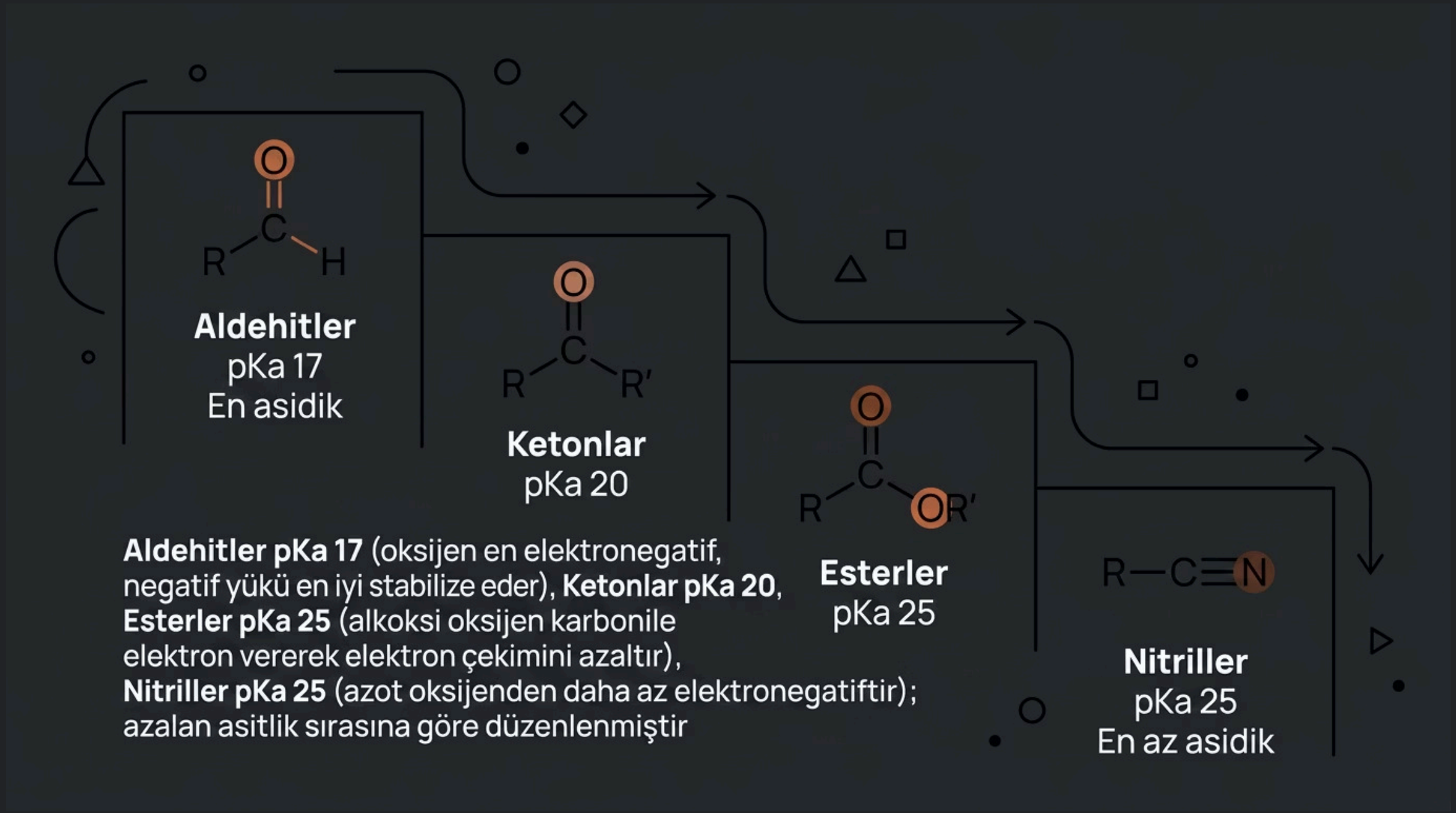


Bu devasa farkın kaynağı: proton koptuğunda oluşan karbanion ($^-CH_2$-CN), azot üzerine yayılan rezonansla kararlı hale gelir. Oluşan yapıya **keteniminat** anyonu (CH_2=C=N^-) denir; negatif yük, karbondan daha elektronegatif olan azot üzerine taşınır.

Normal Alkan (C-H)
pKa > 50

Asetonitril (CH_3CN)
pKa ≈ **25**

Karbonil ve Nitril Asitliğinin Karşılaştırması



Aldehitler (~pKa 17) ve **ketonlar (~pKa 20)**, nitrillerden (~pKa 25) daha asidiktir; çünkü oksijen azottan daha elektronegatif olup negatif yükü daha iyi taşır

Esterler (~pKa 25), nitrillerle benzer asitliğe sahiptir; esterlerdeki alkoksi oksijeni rezonansla karbonile elektron vererek karbonil grubunun elektron çekme gücünü azaltır

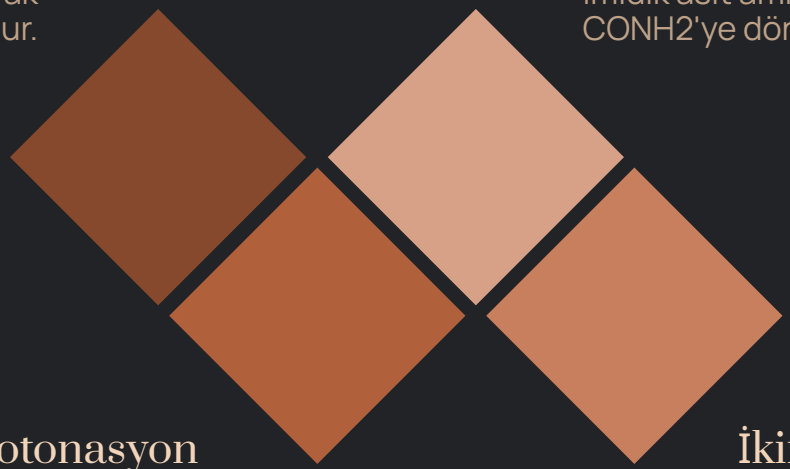
Nitrillerin Hidrolizi: Mekanizma

Su Saldırısı

Su karbona nukleofil olarak saldırır, imidik asit oluşur.

Tautomerleşme

İmidik asit amit formu R-CONH2'ye dönüşür.



Protonasyon

Nitril azotu protonlanır, karbon elektrofilik olur.

İkinci Hidroliz

Amit su ile hidrolize olarak karboksilik asit ve NH3 verir.

Nitrillerin karboksilik asitlere dönüşümü güçlü asit/baz ve yüksek ısı gerektirir. Mekanizma dört adımdan oluşur: protonasyon, su saldırısı, tautomerleşme ve ikinci hidroliz.

Nitrilaz Enzimleri: Biyolojik Katalizörlerin Üstünlüğü

Laboratuvarda saatler süren bu dönüşüm, bakterilerde ve bitkilerde **Nitrilaz** enzimleri sayesinde oda sıcaklığında, nötr pH'da ve saniyeler içinde gerçekleştirilir.

Aktivasyon

Glu ve Lys, Sistein'in -SH protonunu koparak aktif nükleofil S^- oluşturur

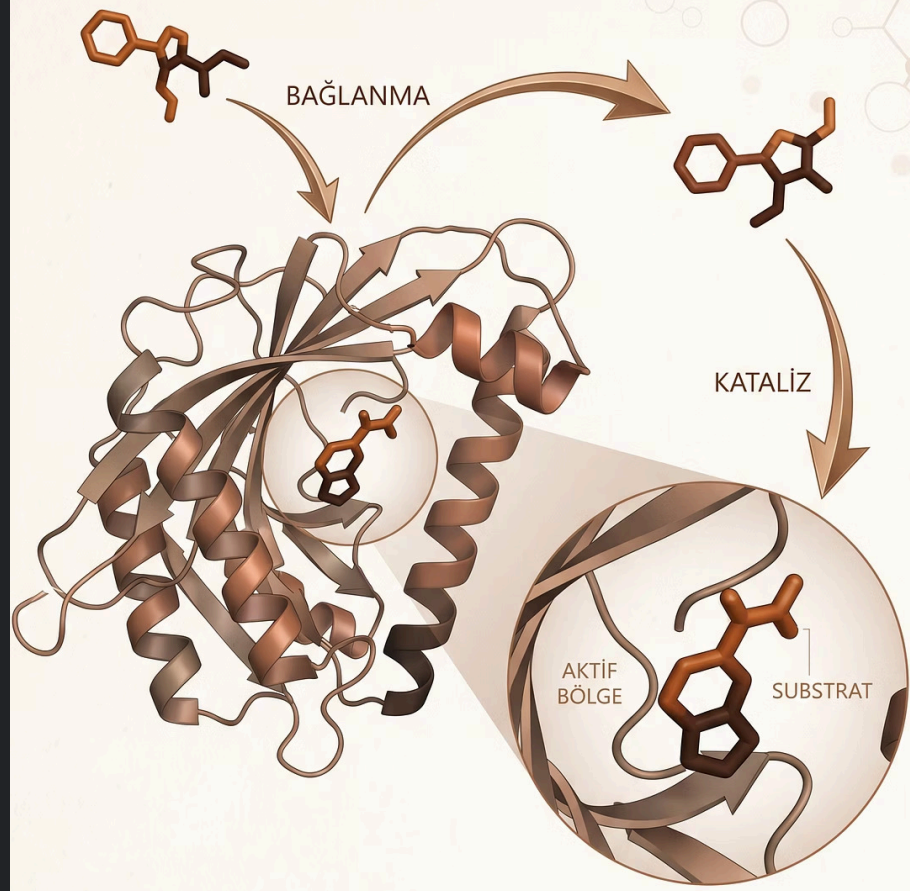
Kovalent Bağlanma

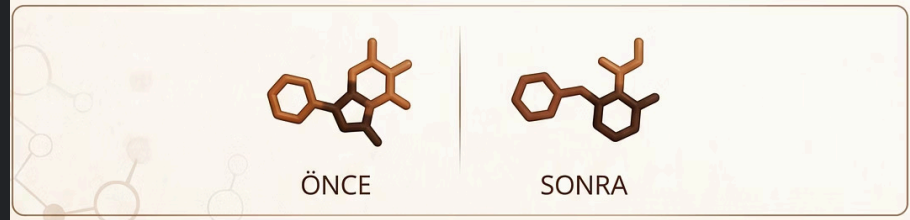
Sistein nitril karbonuna saldırır; kovalent tiyoimidat ara ürünü oluşur

Hidroliz ve Salınım

Su bu ara ürünü parçalar; karboksilik asit serbest kalır, amonyak uzaklaşır

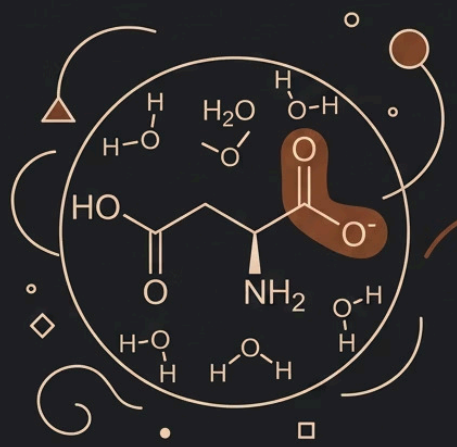
Bu enzimler, ilaç endüstrisinde (örn. Lipitor/Atorvastatin sentezi) "Yeşil Kimya" uygulamalarının temelini oluşturmaktadır. Katalitik üçlü: **Glu-Lys-Cys**





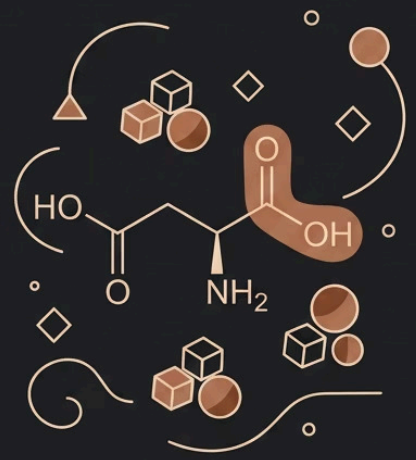
pKa Pertürbasyonu: Enzimlerin Ortam Mühendisliği

Su Çözeltisi (Kontrol)



Aspartik asit: pKa 3.9 (su içinde)

Enzim Aktif Alanı (Pertürbasyon)



Hidrofobik ortam: pKa 6.5'e yükselir (protonlanmış)

pH 7.4'te protonlanmış kalır, kataliz için hazır

Bu, bir enzimin sadece katalizör değil, aynı zamanda atomik düzeyde bir **ortam mühendisi** olduğunu gösterir.

Normal Ortam

Aspartik asidin pKa değeri: **3.9**

Enzim İçinde

Hidrofobik çevre ile pKa **6.5'e** kadar çıkar

Sonuç

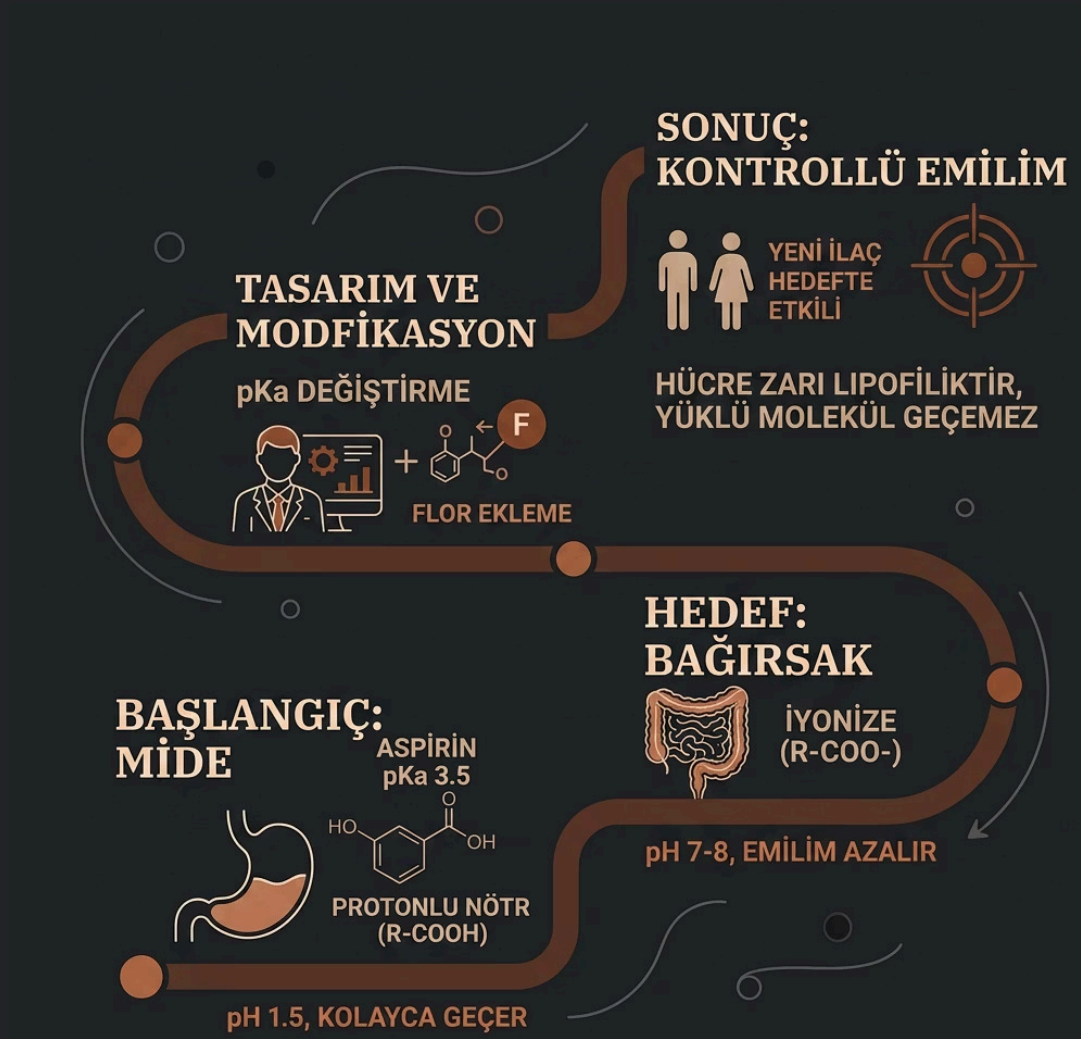
pH 7.4'te asit "protonlu" tutularak reaksiyonlarda kullanılabilir

Vildagliptin: Nitrilli İlaç Tasarımı

- Tip 2 Diyabet ilacı **Vildagliptin**, insülin salgısını düzenleyen hormonları parçalayan **DPP-4** enzimini inhibe eder
- İlacın taşıdığı **nitril grubu**, enzimin aktif bölgesindeki Serin-630 hidroksil grubuyla tepkimeye girer; kovalent bir imidat bağı oluşur
- Bu bağ **tersinirdir**: ilaç enzimi bir süre bloke eder, ardından serbest bırakır

⚠ Eğer bu bağ kalıcı olsaydı enzim tamamen yok olur, bağışıklık sistemi değişmiş proteini yabancı algılayabilirdi. Nitril grubunun "geri dönüşlü" reaktivitesi, ilacın hem etkili hem güvenli olmasını sağlayan temel faktördür.

İlaçların Emilimi ve İyonlaşma Dengesi



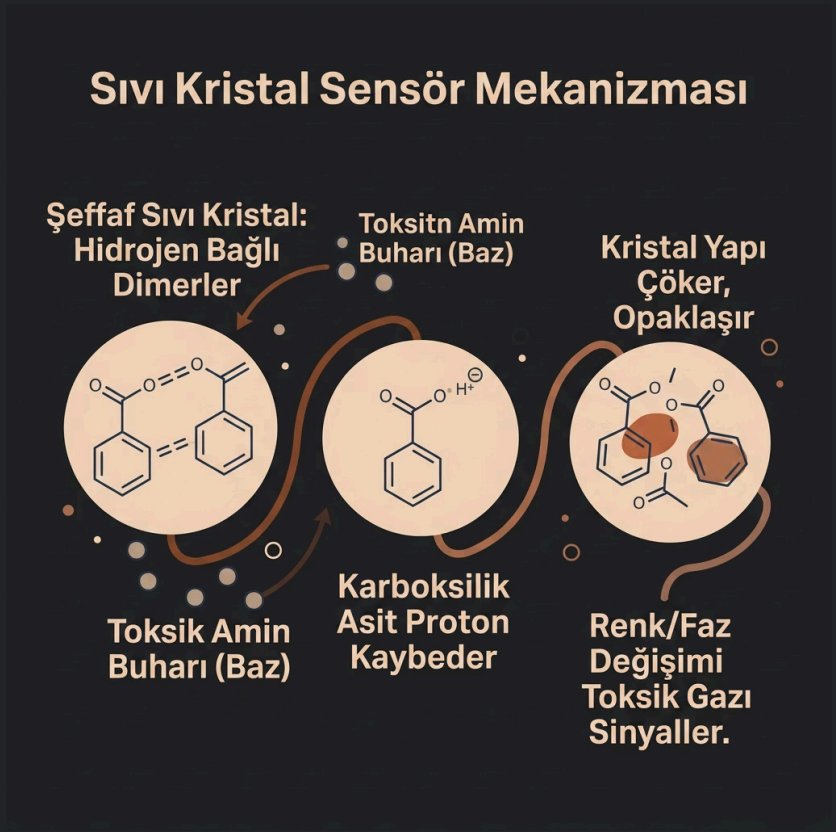
İlaç tasarımcıları moleküle Flor gibi elektronegatif gruplar ekleyerek pKa'yı değiştirir ve ilacın vücudun neresinde emileceğini hassas biçimde ayarlar.

Hücre Zarı
Lipofilik yapı — yüklü molekülleri geçirmez

Mide (pH 1.5)
Aspirin protonlanmış, nötr (R-COOH) → kolayca geçer

Bağırsak (pH 7-8)
İyonlaşır (R-COO⁻) → emilimi azalır

Sıvı Kristal Sensörler: Moleküler Tanıma Teknolojiye Uyarlanıyor



1

Başlangıç Durumu

İki benzoik asit türevi hidrojen bağlarıyla birleşerek **şeffaf** bir sıvı kristal oluşturur

2

Zehirli Amin Teması

Ortama zehirli bir amin buharı (baz) geldiğinde karboksilik asit protonunu kaybeder

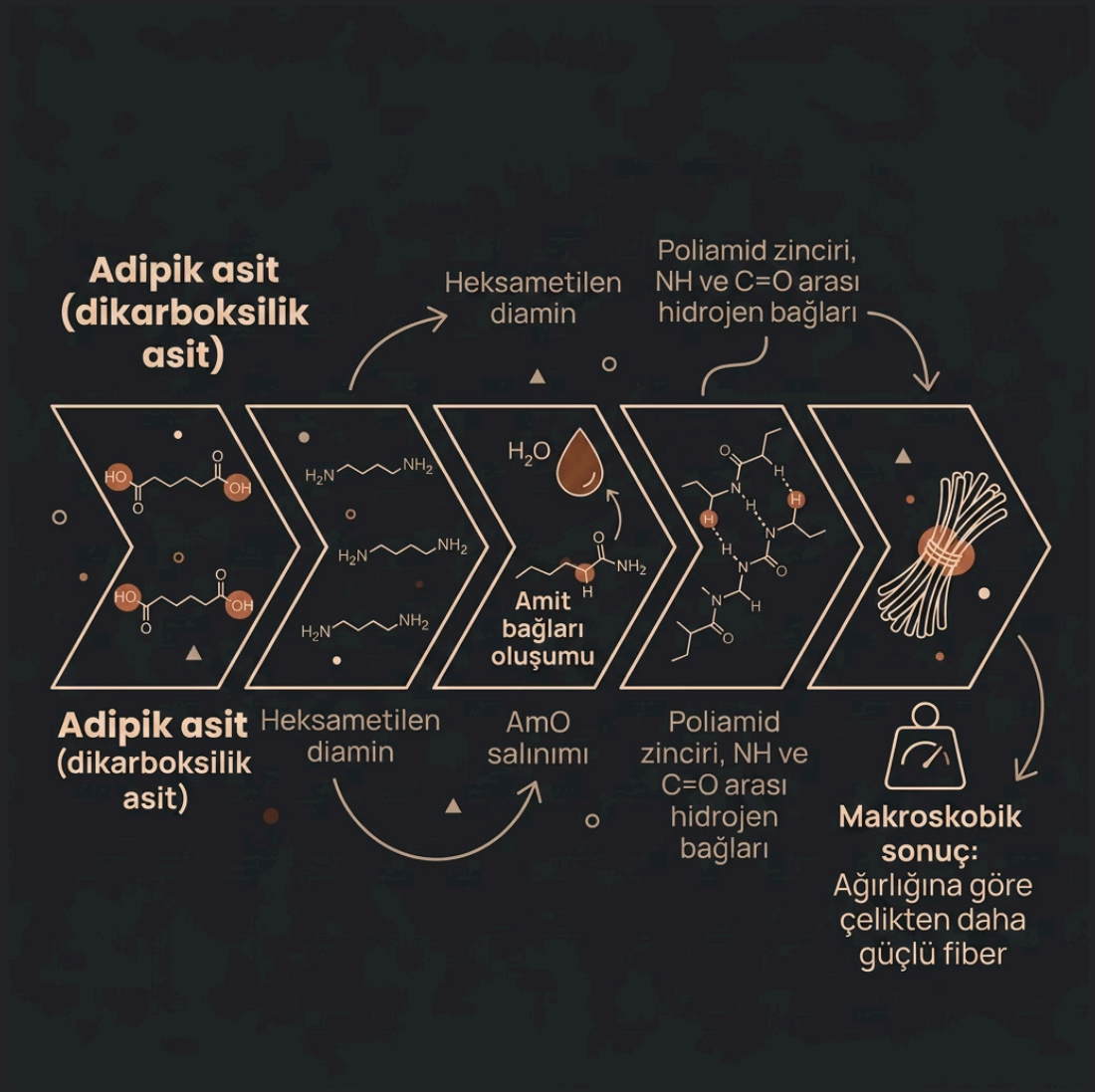
3

Sinyal

Hidrojen bağı bozulur, dimer parçalanır; malzemenin kristal yapısı çökerek **opak** hale gelir

Bu renk/faz değişimi, zehirli gazın varlığını anında haber veren bir sinyal olarak işlev görür. Moleküllerin birbirini tanıma ve tepki verme kapasitesi böylece teknolojiye dönüştürülmüştür.

Poliamidler: Naylon 6,6



- Adipik asit (iki uçlu karboksilik asit) ile hekzametilen diaminin polimerleşmesiyle **Naylon 6,6** oluşur
- Oluşan poliamid lifleri, hidrojen bağları sayesinde çelikten daha sağlam bir yapı sergiler
- Bu sağlamlık, moleküler düzeydeki düzenin makroskobik dünyaya yansımasıdır

Adipik Asit + Hekzametilen Diamin → **Naylon 6,6** + H_2O

Sonuç: Hassas Ayar, İtaat ve Nizam

Hassas Ayar

Karboksilik asitlerin pKa değerlerinin (4-5) fizyolojik pH ile uyumu, nitril grubunun tersinir bağlanma gücü ve dimerleşme enerjisi; hepsi çok dar bir aralıkta ayarlanmıştır

İtaat

Elektronların rezonans yapması, indüktif etkiyle yükü dağıtması, su moleküllerinin iyonları sarması — atomların kendi kararları değil, maddeye içkin fiziksel yasalara olan itaatleridir

Zıtların Birliği

Aynı nitril grubu, bir bitkide zehirli savunma, laboratuvarda ara ürün, hastanın vücudunda ise şifa vesilesi olabilir

> Bilim "nasıl" sorusunu yanıtlar; ancak bu muazzam uyumun arkasındaki anlam, bizi maddenin ötesindeki İlim ve İrade sahibini tanımaya götürür.